

THESIS

TÜBINGEN

1967

Aus dem Institut für Gerichtliche Medizin
der Universität Tübingen

Direktor: Professor Dr. med. Georg Schmidt

Tierexperimentelle Untersuchungen
über die gemeinsame Wirkung
von Aethylalkohol und Mogadan® Roche

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Klaus Etzler
aus Breslau

1967

9075

LANE MEDICAL LIBRARY OF
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR
PALO ALTO, CALIFORNIA



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153519_0016

Aus dem Institut für Gerichtliche Medizin
der Universität Tübingen

Direktor: Professor Dr. med. Georg Schmidt

Tierexperimentelle Untersuchungen
über die gemeinsame Wirkung
von Aethylalkohol und Mogadan[®] Roche

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Klaus Etzler

aus Breslau

1967

D e k a n : Professor Dr. med. F. Lembeck

1. Berichterstatter : Priv. Doz. Dr. med. H. J. Mallach

2. Berichterstatter : Professor Dr. med. Gg. Schmidt

Disposition	Seite
Einleitung	1
Eigene Untersuchungen	6
I. Bestimmung der mittleren tödlichen Dosis von Alkohol	6
1) Bestimmung der DL_{50} von 50 %-igem Alkohol	7
2) Bestimmung der DL_{50} von 100 %-igem Alkohol	9
3) Verhalten der Tiere im Versuch	13
4) Histologische Untersuchungen	14
II. Bestimmung der mittleren tödlichen Dosis von Mogadon	16
1) Lösungsversuche und Herstellung der Öl-Wasser-Suspension	16
2) Bestimmung der DL_{50} von Mogadon	17
3) Verhalten der Tiere unter Mogadon-Wirkung	21
III. Untersuchungen der Kombinationswirkung von Alkohol und Mogadon	23
1) Ergebnisse der Kombinationsprüfungen	25
2) Verhalten der Tiere in den Kombinationsversuchen	34
Diskussion	37
Zusammenfassung	43
Literaturverzeichnis	45

Einleitung

Es gehört heute zur täglichen Arbeit des Gerichtsarztes, die gemeinsame Wirkung von Aethylalkohol (im folgenden Alkohol) und Arzneimitteln, sowohl im Hinblick auf die strafrechtliche Verantwortlichkeit als auch auf die Fahruntüchtigkeit, zu beurteilen. Besonders häufig ist die Frage von Interesse, ob der Genuß kleiner Alkoholmengen während einer bereits längere oder kürzere Zeit dauernden medikamentösen Behandlung als Ursache für ein Versagen beim Führen von Kraftfahrzeugen angesehen werden kann. Denn in den meisten Fällen wird vor Gericht der Einfluß von Arzneimitteln mit der Absicht vorgetragen, einen auf Alkoholgenuß beruhenden Blutalkoholspiegel zu dissimulieren; sei es, daß bestimmte Arzneimittel als "Alkoholquelle" angesprochen werden, oder sei es, daß durch Arzneimittel die Höhe einer schon bestehenden Blutalkoholkonzentration beeinflusst werde. Überdies sind viele Todesfälle bekannt geworden, bei denen gewollt oder ungewollt die kombinierte Wirkung von Alkohol und Arzneimitteln den Tod herbeigeführt hatte.

Zu den sehr häufig verordneten Medikamenten gehören neben Schmerz- und Abführmitteln die Schlafmittel. Hierbei unterscheidet man die barbiturathaltigen von den barbituratfreien Hypnotika. Die Hauptwirkung der Barbiturate liegt in der Hemmung des Zentralnervensystems - insbesondere des Schlaf- und Atemzentrums -, wodurch eine sedative, hypnotische oder narkotische Wirkung hervorgerufen werden kann (KUSCHINSKY und LÜLLMANN, 1966).

Nachteile der Barbiturate sind jedoch die Symptome des "hangover" mit einer Einschränkung der Bewußtseinsfrische, einem verminderten Konzentrationsvermögen, einer Schwerfälligkeit und dem Nachlassen der Leistung ebenso wie die Gefahr einer Gewöhnung und Sucht (DOKOW, 1965). Barbituratsuchten sind insbesondere nach langdauernder Ein-

nahme von solchen Barbituraten bekannt, die als Nebenwirkung eine Euphorie erzeugen, wie zum Beispiel Phenylaethyl- oder Cyclohexenyl-aethyl-Barbitursäure (Luminal, Phanodorm).

Über Jahrzehnte waren die Barbiturate die gebräuchlichsten Hypnotika. In der letzten Zeit kommen dagegen immer mehr die sogenannten barbituratreien Schlafmittel in den Handel. Sie gehören zwar den verschiedensten chemischen Gruppen an, unterscheiden sich aber bezüglich ihrer Wirkung praktisch nicht von derjenigen der Barbiturate. Auch zeigen sie im wesentlichen die gleichen Nebenwirkungen.

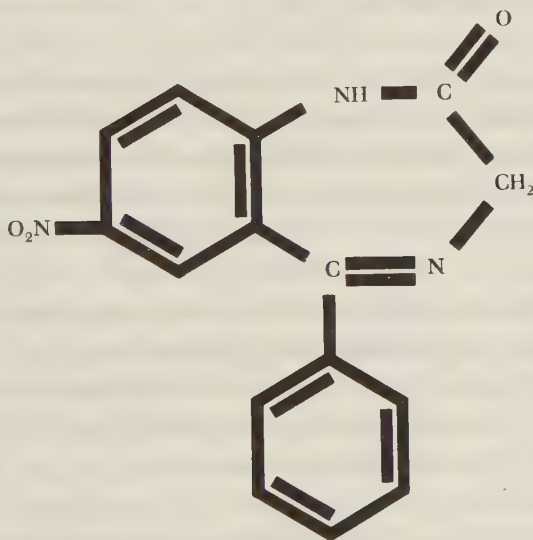
Seit etwa zwei Jahrzehnten wurde häufiger auf die Bedeutung psychischer Störungen als Ursache der Insomnie hingewiesen. Bei der Suche nach neuen Schlafmitteln stieß man nun auf die Gruppe der Psychopharmaka. Nach der Entwicklung von Librium und Valium erschien erst kürzlich ein weiteres Derivat aus der Reihe der Benzodiazepine, das ebenfalls von der Deutschen Hoffmann La Roche AG unter dem Namen Mogadan^R Roche⁺⁾ in den Handel gebracht worden ist.

Der Wirkungsmechanismus dieser drei Arzneistoffe ist im wesentlichen gleichsinnig. Von Librium und Valium ist bekannt, das sie das limbische System bereits in kleinen Dosen dämpfen, jedoch die retikulären Gebiete noch unbeeinflusst lassen. Von derartigen Wirkstoffen kann daher eine Ausschaltung wachhaltender Impulse von Seiten des limbischen Systems auf den Cortex erwartet werden. Tatsächlich führt die Dämpfung dieses Systems durch Librium und Valium zu Sedierung, Muskelrelaxierung und Schlafinduktion. Mogadon zeigt diesen hypnotischen Effekt in verstärktem Maße.

⁺⁾ Da Mogadan^R Roche in den meisten Ländern das Warenzeichen Mogadon^R Roche trägt, soll im folgenden der Einfachheit halber die Bezeichnung Mogadon verwendet werden.

Die unterschiedliche Wirkung zwischen Mogadon und den Barbituraten liegt darin, daß Mogadon den physiologischen Schlafmechanismus durch selektive Abschirmung emotioneller, sensorischer und vegetativer Reize ermöglicht, während die Barbiturate den Schlaf im Sinne einer Mikronarkose erzwingen.

Mogadon hat die chemische Bezeichnung 1,3-Dihydro-7-nitro-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, das Molekulargewicht 281,277 und die folgende Strukturformel.



Die Substanz ist kristallin, geschmack- und geruchlos sowie von gelber Farbe. Der Mikroschmelzpunkt (nach KOFLER) ist nicht scharf, denn nach PRIBILLA (1965) schmilzt die Substanz zwischen 216 und 230° C. Mogadon ist löslich in Chloroform, Alkoholen, Aceton, Essigsäure-äthylester sowie nach eigenen Erfahrungen in Dimethylsulfoxyd (= DMSO).

In Wasser, Äther, Benzol, Hexan und Petroläther löst sich die Substanz nicht.

Über klinische Erfahrungen liegen inzwischen einige Berichte vor. So verabfolgte BORK (1965) insgesamt 156 psychiatrischen Patienten im Laufe von 18 Monaten Tagesdosen zwischen 5 und 15 mg. Als Nebenwirkung wurde ein leichtes "hangover" ohne Zeichen toxischer Beeinträchtigung beobachtet. EGERT und JAHN (1965) fanden unter 135 Fällen nur viermal als Nebenwirkung am Morgen nach der Gabe von Dosen zwischen 5 und 10 mg ein "hangover". In ähnlicher Weise äußern sich KAMMERER und Mitarbeiter (1966).

MUNOZ und LEVITAS (1965) beschreiben als Nebenwirkung sowohl von Valium als auch von Mogadon "unwesentliche neurovegetative Störungen: geringer Schweißausbruch, leichte Pulsverlangsamung und geringfügige Blutdrucksenkung". Ein regelrechtes Koma sei auch nach Gabe höherer Dosen nicht aufgetreten. FRANKE (1965) schreibt überdies, daß eine "suchtähnliche Bindung" an Mogadon trotz Dauertherapie unter 140 Patienten nicht beobachtet werden konnte. Nach Einnahme von 10 Tabletten (= 50 mg Wirkstoff) in suicidalen Absicht sei in zwei Fällen ein 24- bzw. 32-stündiger Schlaf und anschließend ein mehrstündiges "hangover" erfolgt. Atmung und Kreislauf seien während der Schlafzeit nicht merkbar beeinflusst gewesen.

Während WAGNER und WAGNER (1958) die Auffassung vertreten, daß bei der Kombination von Alkohol und Barbituraten eine additive Wirkung beider Stoffe auftritt, sind über Alkohol und Mogadon darüber aus der forensischen Praxis noch keine einschlägigen Fälle bekannt geworden.

In einer größeren Versuchsreihe hat DITT (1964) die kombinierte Wirkung beider Stoffe geprüft. Die Versuchspersonen erhielten 5 - 10 mg Mogadon in verschieden langen Zeitabständen vor der Alkoholaufnahme (0,9 g Alkohol / kg Körpergewicht). 120 Minuten nach Trink-

Beginn erfolgte die nachstehend aufgeführte Leistungsprüfung bei Blutalkoholwerten von 0,8 und (absinkend) 0,7 ‰:

1. statisches Gleichgewicht (Sphallographie)
2. Grobmotorik (Railwalking-Test)
3. Konzentrationsfähigkeit (Rechen-Test)
4. Reaktionsfähigkeit (Reaktiometer T 90)
5. Auffassung (elektronisches Tachistoskop)
6. optokinetischer Nystagmus (Drehtrommel)
7. Fragebogen-Test (subjektive Befindlichkeit)

Obwohl Kontrollversuche unter den gewählten Versuchsbedingungen keine von den Mogadon-Alkoholversuchen abweichende Ergebnisse zeigten, stellt die Herstellerfirma fest: "Trotz der Eindeutigkeit dieser überraschenden Befunde wird von der Einnahme von Mogadon unter Alkoholwirkung und umgekehrt dem Genuß von Alkohol unter der Wirkung von Mogadon gewarnt, bis die Resultate im Rahmen weiterer Untersuchungen erhärtet worden sind."

Bei dem gegenwärtigen Stand der Kenntnisse über die gemeinsame Wirkung von Alkohol und Mogadon war es angezeigt, weitere Untersuchungen durchzuführen. Als Versuchsmodell diente die von MALLACH und Mitarbeitern seit 1964 nach Anregungen von LOEWE (1953) und ZIPF (1953) ausgearbeitete Methode ("DL 50-Methode"), in der nach oraler Gabe verschiedener Dosenkombinationen die Auswirkung auf Letalität und Lebenszeit der weißen Maus geprüft wird.

Wie eigene Kombinationsprüfungen (ETZLER, JOSWIG und MALLACH, 1966) mit Alkohol und DMSO gezeigt hatten, ist es für die gemeinsame Wirkung zweier Stoffe sehr wesentlich, ob sie gleichzeitig oder nacheinander - Stoff A vor Stoff B oder umgekehrt - appliziert werden. In der nachfolgenden Arbeit wurde zunächst nur die Wirkung bei gleichzeitiger Dosierung geprüft.

Eigene Untersuchungen

I. Bestimmung der mittleren tödlichen Dosis von Alkohol

Die mittlere tödliche Dosis (DL_{50}) von Alkohol ist nach Angaben im Schrifttum schon mehrfach bestimmt worden (Tabelle 1).

Tabelle 1 DL_{50} von Alkohol bei der Maus

A u t o r	Jahr	DL_{50} in mg/kg	
		$\bar{x}$	s
LATVEN	1939	8 285	.
WAGNER und WAGNER	1958	8 442	660
MALLACH und RÖSELER	1961	8 469	982

Da nach WEIHE (1965) vor allem Temperatur und Tierstamm die Ergebnisse beeinflussen, wurden nochmals vergleichende Untersuchungen durchgeführt.

Für alle Versuche wurden konstante Ausgangsverhältnisse geschaffen, um den Wert unter standardisierten Versuchsbedingungen zu ermitteln. Die Raumtemperatur betrug 24°C , die Helligkeit des Raumes war konstant, und es wurde laufend Frischluft zugeführt. Die Versuchstiere (VTe) wurden mit Murilan (Trocken-Misch-Futter) und Leitungswasser ernährt. Es wurden eben erwachsene junge weiße Mäuse männlichen Geschlechtes vom NMRI-Stamm (Bundesforschungsanstalt für Viruskrankheiten, Tübingen) mit einem Durchschnittsgewicht von 22,3 g und einer Standardabweichung (s) von 2,1 g verwendet. ⁺⁾

⁺⁾ Die Standardabweichung wurde nach der von FREUDENBERG (1962) angegebenen Formel $s = \sqrt{\frac{\sum x^2}{N} - \bar{x}^2}$ berechnet.

12 Stunden vor Versuchsbeginn wurde das Futter entzogen, während die Tiere bis kurz vor Versuchsbeginn ad libitum trinken konnten. Die orale Applikation erfolgte mit einer Tuberkulinspritze (1 ml) und Schlundsonden aus flexiblem Polyäthylenschlauch von 1 mm Durchmesser. Nach der Applikation standen Futter und Wasser wieder zur Verfügung.

Die mittlere tödliche Dosis von Alkohol wurde nach der Methode von KÄRBER (1931), einer Berechnung des arithmetischen Mittels aus dosisabhängigen Letalitätsquoten, bestimmt. Für jede Dosis wurden jeweils 10 Versuchstiere verwendet. Die entsprechende Alkoholmenge in g/kg wurde für jedes Tier einzeln berechnet und oral appliziert.

Um eventuelle Schwankungen in den Letalitätsquoten in Abhängigkeit von der aufgenommenen Flüssigkeitsmenge zu erfassen, wurde sowohl 50 Gew. %-iger als auch absoluter Alkohol geprüft.

1. Bestimmung der DL_{50} von 50 Gew. %-igem Alkohol^{†)}

50 %-iger Alkohol wurde aus absolutem Alkohol (E. MERCK, Nr. 972) und destilliertem Wasser durch Einwiegen gleicher Teile hergestellt. Der Alkohol wurde mit einer Temperatur von circa 20°C appliziert.

Die VTe hatten ein Durchschnittsgewicht von 20,2 (s = 1,9) g. Nach orientierenden Versuchen überlebten die Dosis von 5,0 g/kg (50 %-iger Alkohol / kg Körpergewicht) alle 10 VTe, während bei der Dosis von 12,0 g/kg alle Tiere innerhalb von 24 Stunden starben. Entsprechend der Formel von KÄRBER wurde als äquikonstante Differenz zweier benachbarter Dosen die Dosis von 1,0 g/kg gewählt. Auf diese Weise ließ sich für die DL_{50} für die 24-Stundengrenze der Wert von 8,8 g/kg ermitteln (Tabelle 2).

^{†)} Alle weiteren Angaben in % beziehen sich auf Gew.-%.

Tabelle 2 Berechnung der DL_{50} von 50 %-igem Alkohol (24 Stundengrenze)

Dosis g/kg	5.0	6.0	7.0	8.0	9.0	10.0	11.0	12.0
e	0	2	2	2	5	7	9	10
z	1.0	2.0	2.0	2.0	3.5	6.0	8.0	9.5
z · d	1.0	2.0	2.0	2.0	3.5	6.0	8.0	9.5

$$(aM) = 12.0 - \frac{32.0}{10}$$

$$(aM) = 8.8 \text{ g/kg}$$

e = Anzahl der reagierenden Tiere

z = halbe Summe der je bei zwei aufeinanderfolgenden Dosen reagierenden Tiere

d = Differenz der Zahlenwerte je zwei aufeinanderfolgender Dosen

aM = arithmetisches Mittel

$Dr\ddot{u}$ Dosis, bei der alle Tiere reagieren

m = Anzahl der Tiere

$$\text{KÄRBER'sche Formel: } (aM) = D_m - \frac{\sum (z \cdot d)}{m}$$

Bei der Bestimmung der 72-Stundengrenze waren die Werte, bei denen alle VTe überlebten und bei denen alle VTe starben, mit denen der 24-Stundengrenze fast völlig identisch; nur starben bei der Dosis von 8,0 g/kg zwei VTe und bei der Dosis von 9,0 g/kg ein VT mehr als bei der Bestimmung der 24-Stundengrenze. Deshalb ergab sich nach der Formel von KÄRBER für die 72-Stundengrenze der Wert der DL_{50} von 8,5 g/kg (Tabelle 3).

Zur Überprüfung der DL_{50} für die 24-Stundengrenze und zur Feststellung der Überlebenszeiten erhielten 50 VTe die Dosis von 8,8 g/kg. Sie wurden laufend beobachtet und hatten ein Durchschnittsgewicht von 20,6 ($s = 1,7$) g. Es starben 26 VTe (= 52 %). Die durchschnittliche Überlebenszeit betrug 459 ($s = 307$), die Variation 123 bis 1096 Minuten.

2. Bestimmung der DL_{50} von 100 %-igem Alkohol

Die VTe hatten ein Durchschnittsgewicht von 20,5 ($s = 1,9$) g. Die Dosis von 5,0 g/kg überlebten innerhalb der 24-Stundengrenze alle VTe, während bei 12,0 g/kg alle VTe starben. Auch hier betrug die Differenz zweier benachbarter Dosen 1,0 g/kg. In diesem Falle ergab sich nach der Formel von KÄRBER der Wert für die DL_{50} von 9,0 g/kg für die 24-Stundengrenze (Tabelle 4).

Die Überlebensraten für die 72-Stundengrenze wurden ebenfalls ermittelt. Nach Belastung mit 4,0 g/kg überlebten alle VTe, während die Dosis von 12,0 g/kg in keinem Falle überlebt wurde. Somit ergab sich der Wert für die DL_{50} von 8,4 g/kg (Tabelle 5).

Zur Überprüfung der nach KÄRBER ermittelten DL_{50} für die 24-Stundengrenze und zur Feststellung der Überlebenszeiten erhielten 50 weitere Tiere die Dosis von 9,0 g/kg. Sie hatten ein Durchschnittsgewicht von 19,3 ($s = 1,3$) g und wurden wiederum 24 Stunden fortlaufend

Tabelle 3 Berechnung der DL_{50} von 50 %-igem Alkohol (72 Stundengrenze)

Dosis g/kg	5.0	6.0	7.0	8.0	9.0	10.0	11.0	12.0
e	0	2	2	4	6	7	9	10
z	1.0	2.0	3.0	5.0	6.5	8.0	9.5	
z · d	1.0	2.0	3.0	5.0	6.5	8.0	9.5	

$$(aM) = 12.0 - \frac{35.0}{10}$$

$$(aM) = 8.5 \text{ g/kg}$$

Tabelle 4 Berechnung der DL_{50} von 100 %-igem Alkohol (24-Stundengrenze)

Dosis g/kg	5.0	6.0	7.0	8.0	9.0	10.0	11.0	12.0
e	0	3	3	2	5	5	7	10
z	1.5 3.0 2.5 3.5 5.0 6.0 8.5							
z · d	1.5 3.0 2.5 3.5 5.0 6.0 8.5							

$$(aM) = 12.0 - \frac{30.0}{10}$$

$$(aM) = 9.0 \text{ g/kg}$$

Tabelle 5 Berechnung der DL₅₀ von 100 %-igem Alkohol (72-Stundengrenze)

Dosis g/kg	4.0	5.0	6.0	7.0	8.0	9.0	10.0	11.0	12.0
e	0	3	3	3	4	5	5	8	10
z	1.5 3.0 3.0 3.5 4.5 5.0 6.5 9.0								
z · d	1.5 3.0 3.0 3.5 4.5 5.0 6.5 9.0								

$$(aM) = 12.0 - \frac{36.0}{10}$$

$$(aM) = 8.4 \text{ g/kg}$$

fend beobachtet. Bei Erreichen der 24-Stundengrenze waren 27 VT_e (= 54 %) gestorben. Die durchschnittliche Überlebenszeit ließ sich mit 304 (s = 162) Minuten errechnen. Die Variation betrug 136 bis 750 Minuten.

3. Verhalten der Tiere im Versuch

Ein unterschiedliches Verhalten der Tiere, gleich ob sie Alkohol in 50- oder 100 %-iger Form erhalten hatten, konnte nicht festgestellt werden; vielmehr verhielten sich die Tiere gleichsinnig. Unmittelbar nach der Alkoholgabe pflegten sie zu fressen und zu trinken, wenige Minuten später begannen sie zu torkeln und nach etwa 30 Minuten zu schlafen. Die durchschnittliche Dauer der Narkose nahm mit steigender Alkoholdosis von etwa fünf auf 18 Stunden zu. Einige wenige Versuchstiere zeigten Krämpfe der Hinterläufe. Zum Teil nahmen die Tiere Rücken- oder Seitenlage ein und zeigten eine flache Atmung.

Auffallenderweise trat unter Einfluß von Alkohol ein Kannibalismus auf, der vorwiegend nach Gabe der geringen bis mittleren Dosen beobachtet wurde. Obwohl in der gewohnten Weise Futter und Wasser ad libitum vorhanden waren, fielen die Versuchstiere, die aus der Narkose wieder aufgewacht waren, oftmals über die noch geschwächten oder sterbenden Tiere her, fraßen in den meisten Fällen den Unterkiefer - mitunter in wenigen Minuten - an und anschließend Gehirn und Lungen heraus. Vereinzelt Tiere wurden sogar bis auf Kopf und Schwanz völlig aufgefressen. Noch zwei bis drei Tage nach Versuchsende wurden mehrere Versuchstiere - zumeist geschwächte Tiere - angefallen, was bei gleicher Tierhaltung mit anderen Tieren nie auftrat. Verendete Tiere wurden nicht angefressen, sondern verscharrt.

4. Histologische Untersuchungen

In Abschnitt 1 wurden die mittlere tödliche Dosis für 50 %-igen Alkohol mit 8,8 g/kg Maus und die durchschnittliche Überlebenszeit von 459 (s = 307) Minuten und in Abschnitt 2 diese Werte für absoluten Alkohol mit 9,0 g/kg und 304 (s = 162) Minuten dargestellt. Zwar lassen sich aus der geringen Differenz der Dosenwerte von 0,2 g/kg entsprechend der Formel von KÄRBER keine sicheren Schlüsse ziehen, doch spricht die um rund zweieinhalb Stunden kürzere Überlebenszeit unter der Einwirkung von absolutem Alkohol für eine größere Toxizität gegenüber 50 %-igem Alkohol.

Da hochkonzentrierter, insbesondere absoluter Alkohol die Schleimhäute angreift, war daran zu denken, daß die Schleimhaut des Magen-darmtraktes unter der Einwirkung von absolutem Alkohol stark geschädigt wird und durch diese akute Schädigung - wahrscheinlich über eine zusätzliche Kreislaufbelastung - die Überlebenszeiten verkürzt werden.

Zum Nachweis dieser Schädigungen erhielten je fünf weiße Mäuse aus dem gleichen Stamm und gleicher Gewichtsklasse nach 16-stündigem Fasten - Wasser stand ad libitum zur Verfügung - die Alkoholdosen von 8,8 bzw. 9,0 g/kg in Form von 50 %-igem bzw. absolutem Alkohol oral mittels Schlundsonde. Weitere fünf Tiere dienten als Kontrollgruppe. Drei und sechs Stunden nach der Applikation wurden in den beiden Versuchsgruppen je zwei Tiere, der Rest nach 24 Stunden getötet. Unmittelbar nach der Tötung wurden die Mägen entnommen, aufgeschnitten, in Formalin fixiert, und nach der Härtung Paraffin- und Gefrierschnitte gefertigt. Diese wurden mit Haematoxylin-Eosin oder Sudan III gefärbt und mikroskopisch betrachtet.

Befunde:

a) Kontrollgruppe

Die Epithelzellen der Schleimhaut sind gut begrenzt, ihre Kerne von üblicher Form und Größe, kräftig gefärbt. Auf der Schleimhaut ist hier und da eine dünne Schleimschicht aufgelagert. Das Bindegewebe der Submucosa locker, mäßig zellreich. Die Muscularis von annähernd gleicher Breite. Die Kerne der Muskelfasern wohlgebildet und kräftig gefärbt. In den Lichtungen der kleinen Gefäßzweige nur mäßig viele rote Blutkörperchen.

b) Gruppe mit 50 %-igem Alkohol

Drei Stunden nach Gabe von 50 %-igem Alkohol erscheinen die Gefäßzweige mäßig mit roten Blutkörperchen gefüllt. Sonst sind gegenüber dem Kontrollversuch keine wesentlichen Veränderungen nachweisbar; lediglich die Epithelzellen an den freien Enden der Drüsenschläuche geringgradig gequollen, ihre Grenzen dementsprechend verwaschen. Nach sechs und 24 Stunden sind gegenüber den Kontrolltieren keine abweichenden Veränderungen nachzuweisen.

c) Gruppe mit 100 %-igem Alkohol

Drei Stunden nach Gabe von absolutem Alkohol sind bereits makroskopisch punktförmige Blutaustritte in der Schleimhaut zu erkennen, die sich mikroskopisch als streifenförmige frische Blutaustritte zwischen den Drüsenschläuchen darstellen. Darunter in der Submucosa sieht man eine beginnende Zellreaktion. Bei diesen Zellen handelt es sich vorwiegend um segmentierte Leukozyten und einzelne Lymphozyten mit großen Plasmasäumen. Zahlreiche weiße Blutkörperchen sind bereits mit feintropfigem Fett beladen. Die apikalen Epithelzellen der Drüsenschläuche sind teilweise gequollen, teilweise geschrumpft, das Cytoplasma verklumpt. Ihre Kerne erscheinen deformiert, das Karyoplasma ebenfalls verklumpt. Die Gefäßlichtungen sind stellenweise vollständig mit roten Blutkörperchen ausgefüllt.

Nach sechs und 24 Stunden erscheinen die Schleimhautblutungen noch ausgedehnter als bisher, auch sind zahlreiche Epithelzellen staubförmig bis feintropfig verfettet. In der Submucosa hat die Zellinfiltration stark zugenommen. Während man nach sechs Stunden vorwiegend segmentierte Leukozyten antrifft, finden sich nach 24 Stunden bereits reichliche mobilisierte Bindegewebszellen. Die Muskelfasern der Muscularis sind strichweise staubförmig verfettet.

II. Bestimmung der mittleren tödlichen Dosis von Mogadon

Im Rahmen der folgenden Kombinationsversuche waren weitere Untersuchungen zur Ermittlung der mittleren tödlichen Dosis von Mogadon erforderlich; denn im Schrifttum findet sich nur eine Mitteilung von RANDALL und Mitarbeitern (1965). Diese Autoren hatten Mogadon weißen Mäusen offenbar mit dem üblichen Futter appliziert und auf diese Weise die mittlere tödliche Dosis für die 72-Stundengrenze mit 1800 ($s = 143$) mg/kg ermittelt.

Für die angestrebten Kombinationsversuche ist allerdings die 24-Stundengrenze von Bedeutung, da nach den Untersuchungen von AMMON, ESTLER und HEIM (1965) eine Alkoholdosis von 4,1 g/kg Maus innerhalb sieben bis neun Stunden bereits wieder umgesetzt, d. h. ausgeschieden und verbrannt wird. Die in den eigenen Versuchen applizierte höchste Alkoholdosis von 9,0 g/kg dürfte sonach innerhalb von 24 Stunden umgesetzt sein. Würde man aber die 72-Stundengrenze wählen, so käme in den letzten 48 Stunden praktisch nur noch Mogadon allein zur Wirkung.

1. Lösungsversuche und Herstellung der Öl-Wasser-Suspension

Mogadon ist, wie bereits erörtert, in Wasser unlöslich. Für die folgenden Kombinationsversuche mußte es aber in flüssiger Form ver-

abreicht werden. Es waren daher Lösungsversuche notwendig. Die vom Hersteller angegebene Löslichkeit in Alkohol konnte für die Bestimmung der mittleren tödlichen Dosis nicht in Anspruch genommen werden, da Alkohol einmal infolge seiner eigenen Toxizität das Wirkungsbild von Mogadon positiv oder negativ beeinflussen würde und da zum anderen für die späteren Kombinationsversuche mit Alkohol und Mogadon eine nur auf der Wirkung des Mogadons beruhende mittlere tödliche Dosis vorliegen mußte. Weitere Lösungsmittel wie DMSO, Aceton und andere (PRIBILLA, 1965) lösten Mogadon erst in Verhältnissen, in denen diese Lösungsmittel selbst toxisch wirkten. Sie schieden daher aus. Selbst in Gummi arabicum (5%-iger Lösung) waren nur geringe Mengen der Substanz zu suspendieren.

Es wurde daher in Anlehnung an GLAß und MALLACH (1966) aus Leinöl und Wasser zu gleichen Teilen mit der jeweils erforderlichen Mogadon-Dosis eine Suspension im Homogenisator (13.000 U/min) hergestellt. Hierbei ließ sich altes Leinöl besser verwenden als frisches. Diese Suspension blieb mehrere Stunden stabil und war für die Versuche gut geeignet, da die Applikationszeit für jeweils 10 Versuchstiere nur rund 10 Minuten betrug. Die Dosen wurden so eingewogen, daß die zu applizierende Dosis für ein 25,0 g schweres Tier in 0,75 ml Suspension enthalten waren. Um die Wiegefehler bei der Einwage des Mogadons möglichst gering zu halten, wurden die Mogadon-Mengen für jeweils 20 Versuchstiere mit einem Gewicht von 25,0 g eingewogen, mit je 7,5 ml Leinöl und destilliertem Wasser aufgefüllt und suspendiert, obwohl pro Gruppe nur 10 Versuchstiere verwendet wurden.

2. Bestimmung der DL_{50} von Mogadon

Unter diesen Bedingungen wurde die Toxizität von Mogadon - beginnend mit der Dosis von 0,5 g/kg und jeweils um 0,5 g/kg steigend bis zu der Dosis von 10,0 g/kg - an je 20 VTn geprüft. Die Letalitäts-

quoten schwankten in den einzelnen Gruppen stark. Bei Dosen bis 1,5 g/kg überlebten alle VTe, und selbst bei Dosen von 10,0 g/kg starben noch nicht alle Tiere (Tabelle 6).

Eine weitere Steigerung der Dosen bot insofern Schwierigkeiten, als unter den gewählten Bedingungen eine ausreichende Stabilität der Suspension nicht mehr zu erzielen war; denn beim Aufziehen der Suspension mit der Spritze bildeten sich Klumpen, die Kanülen und Schläuche verstopften. Bei der Applikation mußte die Spritze mehrfach abgesetzt und neu aufgezogen werden. Hierdurch war eine exakte Dosierung nicht mehr gewährleistet.

Somit erwies sich die KÄRBER'sche Methode im vorliegenden Falle als ungeeignet zur Ermittlung der mittleren tödlichen Dosis. Die graphische Darstellung der in Tabelle 6 aufgeführten Werte in einem dekadischen Koordinatensystem, in dem auf der Abszisse die Dosis und auf der Ordinate die Effekte aufgetragen waren, ließ daran denken, den Wert der mittleren tödlichen Dosis mit Hilfe der Regressionsgeraden⁺⁾ zu ermitteln (Abbildung 1).

Für die Berechnung wurden zwei verschiedene Strecken gewählt:

- 1) für den Dosenbereich von 1,5 bis 10,0 g/kg mit Intervallen von 0,5 g/kg; wobei sich ein mäßiger Neigungswinkel der Geraden gegen die Abszisse ergab. In diesem Falle betrugen die Werte für b +7,34 und für a -0,58.
- 2) für den Dosenbereich von 2,0 bis 8,0 g/kg mit Intervallen von 1,0 g/kg; hier ergab sich ein größerer Neigungswinkel mit den Werten

⁺⁾ Die Regressionsgeraden wurden nach folgenden Formeln berechnet:

$$y = a + bx \qquad a = \bar{y} - b\bar{x} \qquad b = \frac{\sum xy - N\bar{x}\bar{y}}{\sum x^2 - N\bar{x}^2}$$

Tabelle 6 Versuchsergebnisse nach Mogadon-Gaben

Dosis in g/kg	24 Stunden		72 Stunden	
	e	ne	e	ne
0.5	0	100	0	100
1.0	0	100	10	90
1.5	0	100	20	80
2.0	10	90	60	40
2.5	30	70	50	50
3.0	10	90	70	30
3.5	20	80	60	40
4.0	40	60	70	30
4.5	30	70	80	20
5.0	30	70	90	10
5.5	30	70	90	10
6.0	70	30	100	0
6.5	50	50	100	0
7.0	80	20	100	0
7.5	30	70	100	0
8.0	70	30	100	0
8.5	70	30	100	0
9.0	50	50	100	0
10.0	60	40	100	0

e = Effekt (%)

ne = kein Effekt (%)

Abbildung 1

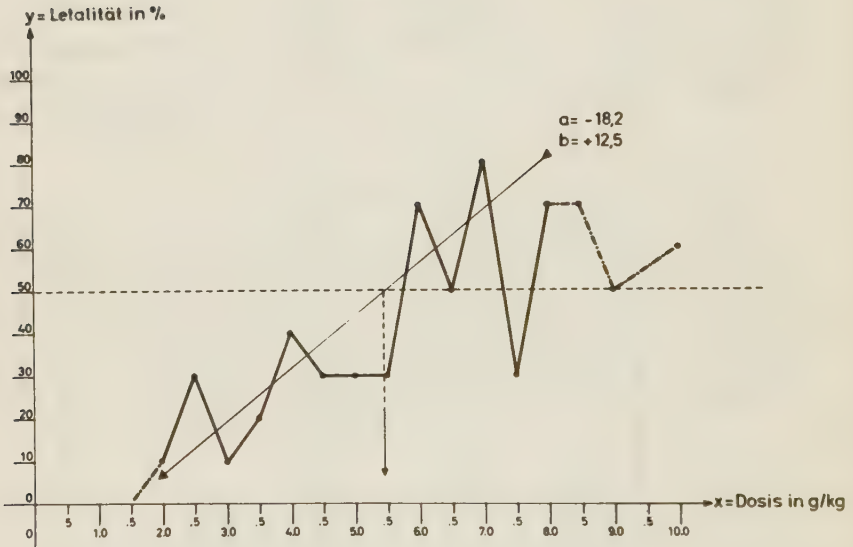


Abbildung 1

Graphische Darstellung der in Tabelle 6 aufgeführten Letalitätsquoten in Abhängigkeit von der Dosis, einschließlich der daraus berechneten Regressionsgeraden für den Bereich von 2.0 - 8.0 g/kg

für $b +12,5$ und für $a -18,2$ (Abbildung 1). Die Grenze von $8,0 \text{ g/kg}$ wurde angenommen, da oberhalb dieses Wertes offenbar eine Wendung der Kurve im Sinne einer Funktion höheren Grades eintritt.

Die mittlere tödliche Dosis für Mogadon war für die 24-Stundengrenze nach der ersten Regressionsgeraden bei $6,89 \text{ g/kg}$ und nach der zweiten bei $5,46 \text{ g/kg}$ zu erwarten. Da der zweite Wert nach dem Kurvenbild der wahrscheinlichere war, wurde zu seiner Überprüfung und zur Feststellung der Überlebenszeiten 50 Versuchstieren die Mogadon-Dosis von $5,5 \text{ g/kg}$ oral appliziert. Die Tiere hatten ein Durchschnittsgewicht von $20,1$ ($s = 1,8$) g . Sie wurden während des 24 Stunden dauernden Versuches laufend beobachtet. In dieser Zeit starben 28 Tiere, d. h. 56% . Die durchschnittliche Überlebenszeit wurde mit 954 und die Standardabweichung mit 220 Minuten ermittelt. Die Variation betrug 446 bis 1370 Minuten. Für die 72-Stundengrenze ließ sich dagegen die mittlere tödliche Dosis zwanglos nach der Formel von KÄRBER errechnen (Tabelle 7). Bei der Dosis von $0,5 \text{ g/kg}$ überlebten alle 10 Versuchstiere, während ab $6,0 \text{ g/kg}$ sämtliche Tiere starben. Für die mittlere tödliche Dosis ergab sich sonach der Wert von $2,75 \text{ g/kg}$.

3. Verhalten der Tiere unter Mogadon-Wirkung

Nach der Applikation verhielten sich die Tiere zunächst unauffällig. Sie fraßen und tranken, begannen aber nach wenigen Minuten zu torckeln und schliefen nach 15 Minuten größtenteils ein. Krämpfe traten nicht auf. Die überlebenden Versuchstiere verhielten sich nach dem Aufwachen völlig normal.

Auffällig war bei etwa der Hälfte der sterbenden Tiere eine trübe Quellung der Augäpfel und eine beträchtliche Schleimabsonderung von den Bindehäuten. Auf diese Weise wurden die Augen mit weißlicher Flüssigkeit verklebt. In vereinzelt Fällen trat bei den überlebenden Tieren Ascites auf.

Tabelle 7 Berechnung der DL_{50} von Mogadon (72-Stundengrenze)

Dosis g/kg	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	4.5	5.0	5.5	6.0
e	0	1	2	6	5	7	6	7	8	9	9	10
z	0.5 1.5 4.0 5.5 6.0 6.5 6.5 7.5 8.5 9.0 9.5											
z · d	0.25	0.75	2.00	2.75	3.00	3.25	3.25	3.75	4.25	4.50	4.75	

$$(aM) = 6.0 - \frac{32.5}{10}$$

$$(aM) = 2.75 \text{ g/kg}$$

III. Untersuchungen der Kombinationswirkung von Alkohol und Mogadon

Die Kombinationswirkung von Alkohol und Mogadon wurde nach dem von MALLACH (1966) dargestellten Schema geprüft. In diesem Schema sind die Werte der mittleren tödlichen Dosen in g/kg gleich 1.000 gesetzt, diese werden für die Kombinationen bis auf 0.100 (= 10% der DL_{50}) verkleinert. Der Nullwert - in jedem Falle mit Leinöl und Wasser zu gleichen Teilen - dient in jeder Reihe als Kontrolle für den Ansatz. Da jede Zelle des Kombinationsfeldes mit 20 Tieren besetzt ist, werden insgesamt 980 Tiere für die jeweilige Prüfung benötigt. Zum Vergleich mit anderen Kombinationen wird jede Zelle mit einer Kennziffer sowie jede Reihe mit einem Buchstaben bezeichnet (Abbildung 2).

Für die Untersuchungen der Kombinationswirkung von Alkohol und Mogadon dienten männliche weiße Mäuse mit einem Durchschnittsgewicht von 21,7 ($s = 2,1$) g. Die zu kombinierenden Dosen von Mogadon (in 0,75 ml Suspension) wurden für ein jeweils 25,0 g schweres Tier berechnet und, um den Wiegefehler möglichst gering zu halten, in der Regel für je 100 Versuchstiere eingewogen. Als mittlere tödliche Dosis von Mogadon (= 1.000) wurden 5,5 g/kg verabreicht.

Um die zu applizierenden Volumina gering zu halten, wurde absoluter Alkohol verwendet. Als mittlere tödliche Dosis des Alkohols (= 1.000) wurde 9,0 g/kg verabreicht. Dazu wurde die Alkoholmenge für 1,0 g Maus mit 0,011336 ml errechnet, und dieser Wert mit dem jeweiligen Tiergewicht multipliziert. Es wurden stets zuerst die Mogadon-Dosen und unmittelbar anschließend die entsprechenden Alkohol-Dosen mit je einer Spritze appliziert. Diese Reihenfolge wurde gewählt, um den absoluten Alkohol unmittelbar nach Einführung in den Magen mit Hilfe der Mogadan-Suspension zu verdünnen. Entsprechend der Dosenverhältnisse war sonach eine Verdünnung auf etwa 50 Vol. % zu erwarten,

a \ b	1.000	0.800	0.600	0.400	0.200	0.100	0.000	Zeile
1.000	1	2	3	4	5	6	7	A
0.800	11	12	13	14	15	16	17	B
0.600	21	22	23	24	25	26	27	C
0.400	31	32	33	34	35	36	37	D
0.200	41	42	43	44	45	46	47	E
0.100	51	52	53	54	55	56	57	F
0.000	61	62	63	64	65	66	67	G
Spalte	H	I	K	L	M	N	O	Diagonale

a = Alkohol b = Arzneimittel

Abbildung 2 Kombinationsschema zur Prüfung der Wirkungen zweier Stoffe

so daß unter diesen Bedingungen keine - wie oben beschriebenen - Schleimhautveränderungen und damit keine Zunahme der Toxizität von Alkohol zu erwarten waren.

In der Abbildung 3 werden die Kombinationen der konstanten Alkohol-Dosis 1.000 mit variablen Mogadon-Dosen von 1.000 bis 0.000 als Reihe A, die Kombinationen der konstanten Alkohol-Dosis 0,800 mit variablen Mogadon-Dosen 1.000 bis 0.000 als Reihe B bezeichnet und so sinnentsprechend die Reihen C, D, E, F und G. Im umgekehrten Falle - also konstante Mogadon-Dosen 1.000, 0,800 usw. und variable Alkohol-Dosen von 1.000 bis 0.000 fortlaufend - wurden die Reihen mit den Buchstaben H, I, K, L, M, N und O benannt. Die einzelnen Zellen des Kombinationsschemas enthalten oben die Letalität in Prozent und unten die durchschnittliche Überlebenszeit ($\bar{x}$) sowie deren Standardabweichung (s) in Minuten. Als beobachteter Zeitraum dienen wiederum 24 Stunden.

1. Ergebnisse der Kombinationsprüfungen

Betrachtet man die Ergebnisse der Kombinationsprüfungen in Reihe A, so sieht man eine deutlich erhöhte Letalität, die selbst bei der Mogadon-Dosis 0,100 mit 90 % noch weit über der durch die Alkohol-Dosis 1.000 vorgezeichneten Grenze von 50 % liegt. Die Kontrolle in Zelle 7 ergibt zwar eine Letalität von 55 %, doch ist dieser Wert bei der kleinen Zahl der geprüften Tiere als zufällig anzusehen. Auch die folgenden Reihen B, C und D zeigen gegenüber der jeweiligen Kontrolle eine etwa zwei- bis zehnfache Erhöhung der Letalität.

Vergleicht man die Überlebenszeiten in den einzelnen Zellen der Reihe A, so wird bei sinkender Mogadon-Dosis ein Anstieg von 365 Minuten (Mogadon-Dosis 1.000) auf 446 Minuten (Mogadon-Dosis 0.000) beobachtet. Ähnliche Effekte sind in den Reihen B und C zu verzeichnen. Die Kontrolle (Zelle 7) erbrachte den Durchschnittswert von 446 Minuten mit einer Standardabweichung von 294 Minuten.

$\begin{matrix} b \\ a \end{matrix}$	1.000	0.800	0.600	0.400	0.200	0.100	0.000	Zeile
1.000	¹ 100 365 (238)	² 100 411 (287)	³ 100 345 (332)	⁴ 100 355 (213)	⁵ 100 372 (255)	⁶ 90 426 (320)	⁷ 55 446 (294)	A
0.800	¹¹ 100 430 (328)	¹² 100 529 (305)	¹³ 90 468 (260)	¹⁴ 90 519 (351)	¹⁵ 100 272 (164)	¹⁶ 90 538 (396)	¹⁷ 20 908 (8)	B
0.600	²¹ 95 482 (323)	²² 95 671 (360)	²³ 100 607 (401)	²⁴ 90 510 (295)	²⁵ 100 422 (334)	²⁶ 75 635 (367)	²⁷ 10 855 (·)	C
0.400	³¹ 80 707 (374)	³² 65 713 (432)	³³ 65 578 (303)	³⁴ 75 836 (265)	³⁵ 70 501 (284)	³⁶ 70 502 (285)	³⁷ 10 328 (·)	D
0.200	⁴¹ 85 843 (230)	⁴² 55 833 (340)	⁴³ 55 682 (343)	⁴⁴ 35 930 (275)	⁴⁵ 10 924 (·)	⁴⁶ 5 301 (·)	⁴⁷ 0 · (·)	E
0.100	⁵¹ 100 665 (186)	⁵² 70 854 (316)	⁵³ 65 476 (243)	⁵⁴ 10 1005 (·)	⁵⁵ 10 689 (·)	⁵⁶ 5 296 (·)	⁵⁷ 0 · (·)	F
0.000	⁶¹ 50 959 (214)	⁶² 40 744 (234)	⁶³ 45 722 (378)	⁶⁴ 30 981 (316)	⁶⁵ 0 · (·)	⁶⁶ 0 · (·)	⁶⁷ 0 · (·)	G
Spalte	H	I	K	L	M	N	O	Diagonale

a=Alkohol b=Arzneimittel (Mogadon)

Abbildung 3 Ergebnisse der gemeinsamen Wirkung von Alkohol und Mogadon bei gleichzeitiger Gabe nach dem Kombinationsschema in Abbildung 2

Dieses Ergebnis stimmt recht gut mit den Durchschnittswerten überein, die bei der Überprüfung der mittleren tödlichen Dosis von 50- und 100 %-igem Alkohol, nämlich 459 ($s = 307$) und 304 ($s = 162$) Minuten ermittelt worden waren. Wenn der hier errechnete Wert trotz Einwirkung von absolutem Alkohol mehr der durchschnittlichen Überlebenszeit von 50 %-igem Alkohol nahek kommt, so mag dies in erster Linie ein Verdünnungseffekt sein, denn bei den Kontrollen wurde in jedem Falle die entsprechende Alkohol- (bzw. Mogadon-) Dosis gemeinsam mit 0,75 ml Leinöl-Wasser-Gemisch pro 25,0 g Maus verabfolgt.

Werden in der Reihe H die Letalitätsquoten im dekadischen Maßstab dargestellt, so ergibt sich ein Tal, d. h. eine Abnahme der Letalität im Bereich der Alkohol-Dosen von 0,600 bis 0,200 (Abbildung 4). Noch deutlicher wird dieser Effekt in den Reihen I und K. Entgegen der Erwartung nimmt die Letalität bei Einwirkung der Alkohol-Dosis 0,100 in allen drei Reihen wieder zu. Wie noch zu erörtern sein wird, reagierten die Versuchstiere in den Zellen 51, 52 und 53 stark abweichend vom sonst beobachteten Verhalten. Auch in diesen Kombinationsreihen ist die Letalität sehr stark erhöht.

Die Überlebenszeiten der Reihe H steigen mit sinkender Alkohol-Dosis von 365 Minuten bei der Alkohol-Dosis 1,000 bis zu 665 Minuten bei der Alkohol-Dosis 0,100 stark an. Der Kontrollwert (Zelle 61), der nur die reine Mogadon-Wirkung darstellt, ist mit 959 ($s = 214$) Minuten mit der früher ermittelten durchschnittlichen Überlebenszeit für Mogadon von 954 ($s = 220$) Minuten praktisch identisch. Die folgenden Reihen I und K verhalten sich gleichsinnig.

Vergleicht man nun die Reihen A und H, B und I und die Reihen C und K, so findet man immer denselben Kombinationseffekt. Bei konstanter Dosierung der einen Substanz und variabler Dosierung der anderen werden bei Verminderung der variablen Dosis die Letalitätsquoten ge-

Abbildung 4

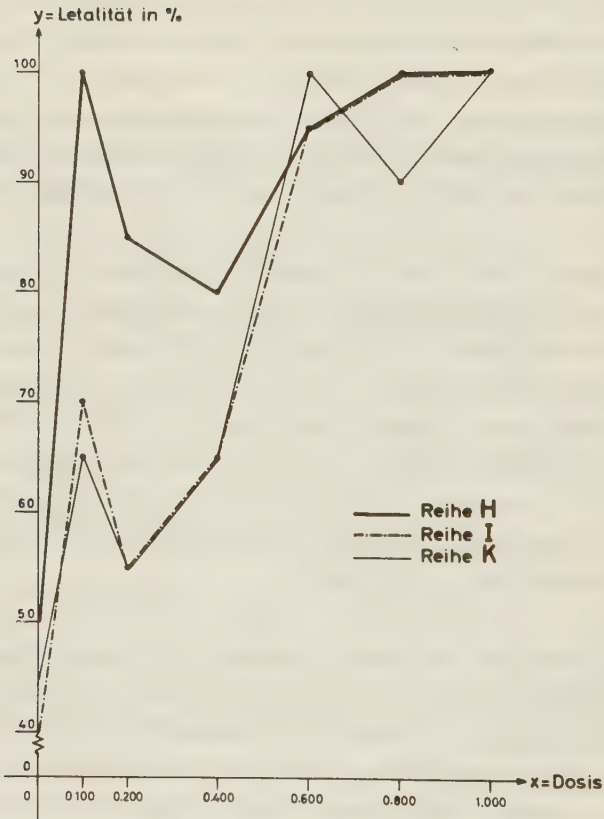


Abbildung 4

Graphische Darstellung der Letalitätsquoten in den Reihen H, I und K (siehe Abbildung 3)

ringer und die Überlebenszeiten größer; allerdings ist dieser Effekt in den Reihen A, B und C wesentlich geringer als in den entsprechenden Reihen H, I und K, d. h. Alkohol wirkt toxischer.

Die graphischen Darstellungen der Letalitätsquoten und der Überlebenszeiten bei dekadischer Gliederung der Ordinaten- und Abszissenachse ergaben Verläufe, die die Berechnung von Regressionsgeraden erlaubten. Berücksichtigt wurden nur die Reihen A, B und C und die Reihen H, I und K. In den übrigen Reihen, die die niedrigen Dosenbereiche umfassen, streuten die Ergebnisse so stark, daß kein repräsentativer Durchschnittswert zu erwarten war. (Bei der Berechnung der Geraden blieben die jeweiligen Kontrollwerte unberücksichtigt.)

Betrachtet man nun die Regressionsgeraden in Abbildung 5, so sieht man bei konstanten Alkohol- und variablen Mogadon-Dosen einen Anstieg der Geraden, d. h. eine Zunahme der Letalität bei steigender Mogadon-Dosis. Vergleicht man sie, so wird deutlich, daß bei der Geraden A - Alkohol 1,000 -, Geraden B - Alkohol 0,800 - und der Geraden C - Alkohol 0,600 - die Steigung zunimmt; die Werte für a werden kleiner und die für b größer. Denselben Effekt zeigen in umgekehrter Weise die Regressionsgeraden der Überlebenszeiten in Abbildung 6. Der Anstieg der Geraden A, B und C wird immer geringer, und der Wert für a wird größer, d. h. die Überlebenszeiten werden mit sinkenden Mogadon-Dosen länger.

In Abbildung 7 sind die Regressionsgeraden für die Reihen I, H und K, d. h. für die konstanten Mogadon-Dosen 1,000, 0,800 und 0,600 sowie die variablen Alkohol-Dosen von 1,000 bis 0,100 dargestellt. Auch hier ist eine Zunahme der Letalität mit steigender Dosierung zu beobachten. Die Regressionsgeraden für die Überlebenszeiten H und I sind in Abbildung 8 veranschaulicht. (Die Gerade K ist nicht berechnet worden, da sich durch die großen Schwankungen der Überlebens-

Abbildung 5

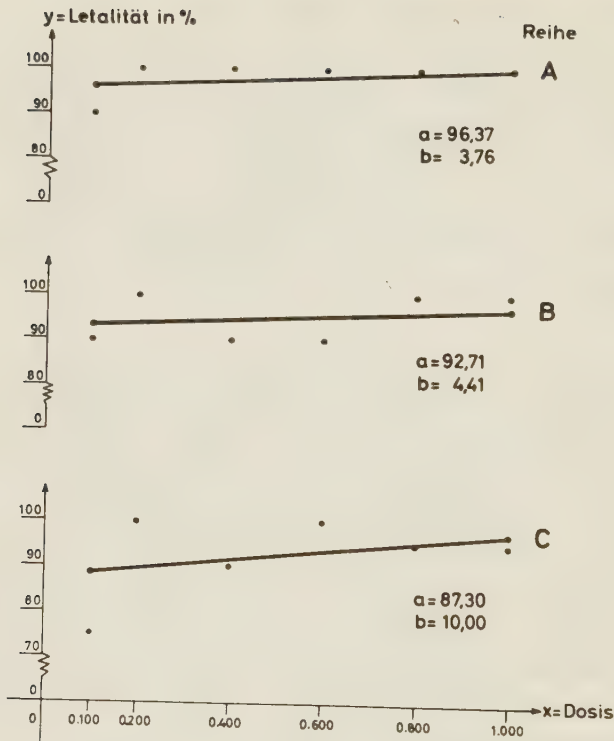


Abbildung 5 Darstellung der mit Hilfe der linearen Regression berechneten Letalitätsquoten in den Reihen A, B und C

Abbildung 6

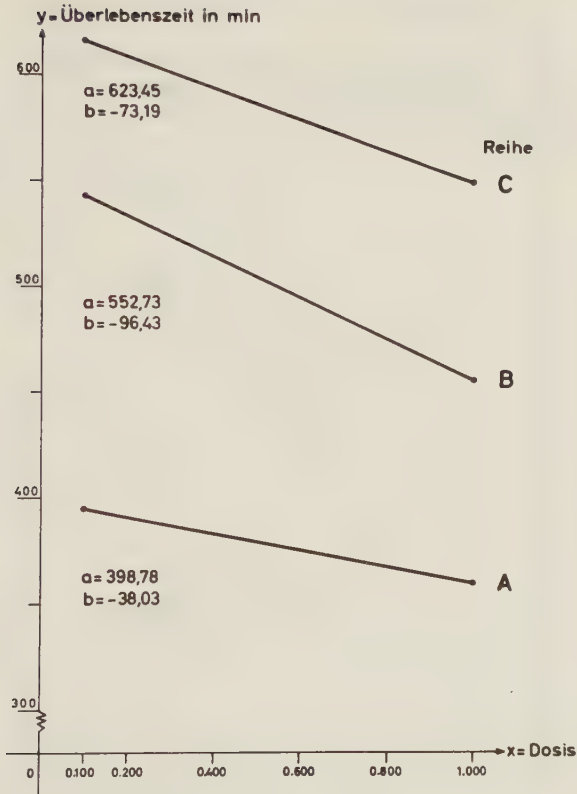


Abbildung 6

Darstellung der mit Hilfe der linearen Regression berechneten Überlebenszeiten in den Reihen A, B und C

Abbildung 7

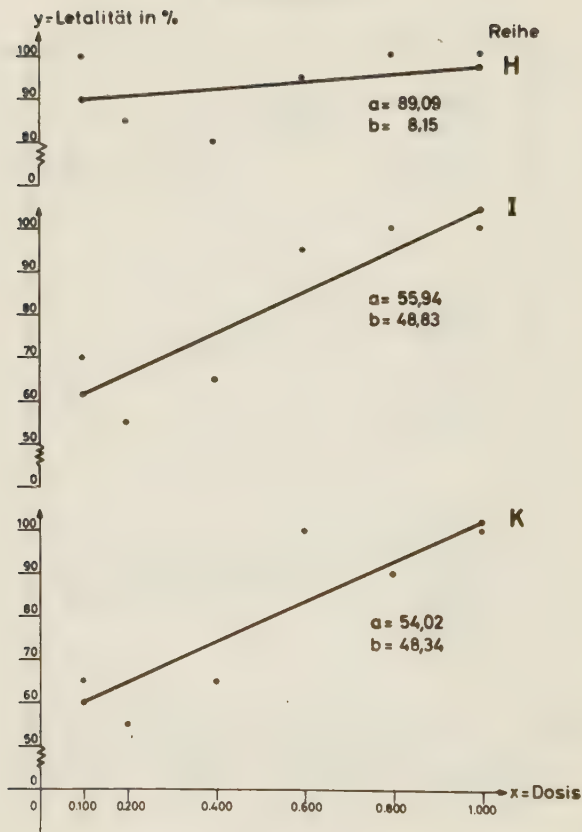


Abbildung 7

Darstellung der mit Hilfe der linearen Regression berechneten Letalitätsquoten in den Reihen H, I und K

Abbildung 8

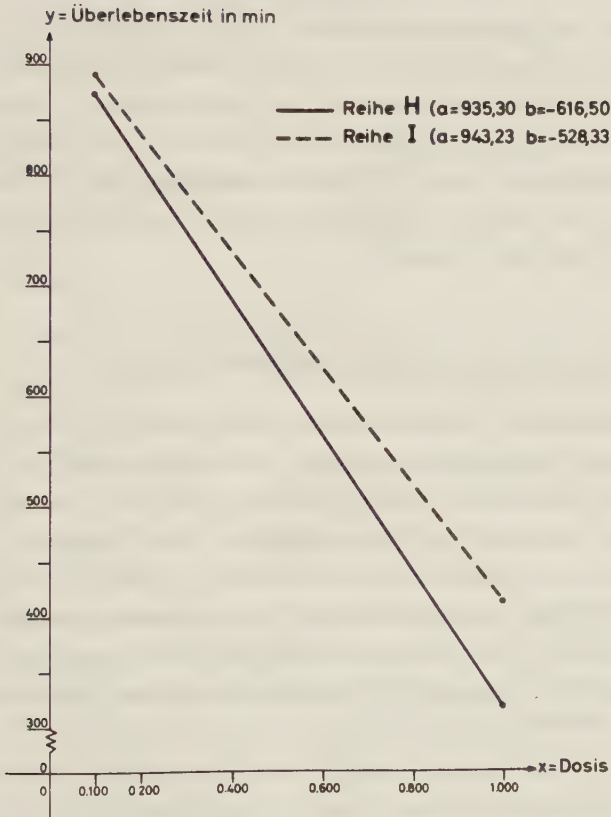


Abbildung 8

Darstellung der mit Hilfe der linearen Regression berechneten Überlebenszeiten in den Reihen H und I

zeiten kein repräsentatives Ergebnis ermitteln ließ.) Die Geraden zeigen ebenfalls, daß die Überlebenszeiten bei sinkender Alkohol-Dosis zunehmen.

Wie schon bei der Besprechung der Abbildung 3 angedeutet, scheint Alkohol in der Kombination mit Mogadon toxischer zu wirken als im umgekehrten Falle. Der Vergleich der Reihen A mit H ist wegen den allgemein hohen Letalitätsquoten wenig geeignet, dieses Prinzip zu veranschaulichen. Vergleicht man aber die Gerade der Reihe B mit derjenigen der Reihe I (Abbildung 9), so ist die stärkere Wirkung des Alkohols recht gut zu erkennen.

2. Verhalten der Tiere in den Kombinationsversuchen

Die Versuchstiere verhielten sich bei den Kombinationsversuchen recht unterschiedlich. Generell stand die Wirkung derjenigen Substanz im Vordergrund, die höher dosiert worden war. So schliefen die Versuchstiere bei den Mogadon-Dosen 1.000, 0.800 und 0.600 innerhalb von 30 Minuten ein. Sofern sie die 24-Stundengrenze überlebten, schliefen sie größtenteils mit flacher Atmung. Das Reaktionsvermögen war stark herabgesetzt oder sogar aufgehoben. Auch traten Schleimabsonderungen an den Augen und verquollene Augäpfel auf.

Wie weiter vorn schon angedeutet, reagierten die Tiere unter geringen Alkohol- und hohen Mogadon-Dosen - in den Zellen 51, 52 und 53 - sehr schnell. Sie waren sehr lebhaft, torkelten und wischten schon wenige Minuten nach der Applikation häufig mit den Vorderläufen über Ohren, Augen und Schnauze.

Bei hohen Alkohol- und geringen Mogadon-Dosen standen alle Anzeichen der Alkoholwirkung im Vordergrund. Die Versuchstiere torkelten umher und schliefen zumeist nach etwa 30 Minuten ein. Auch hier wurde in einzelnen Fällen Kannibalismus beobachtet.

Abbildung 9

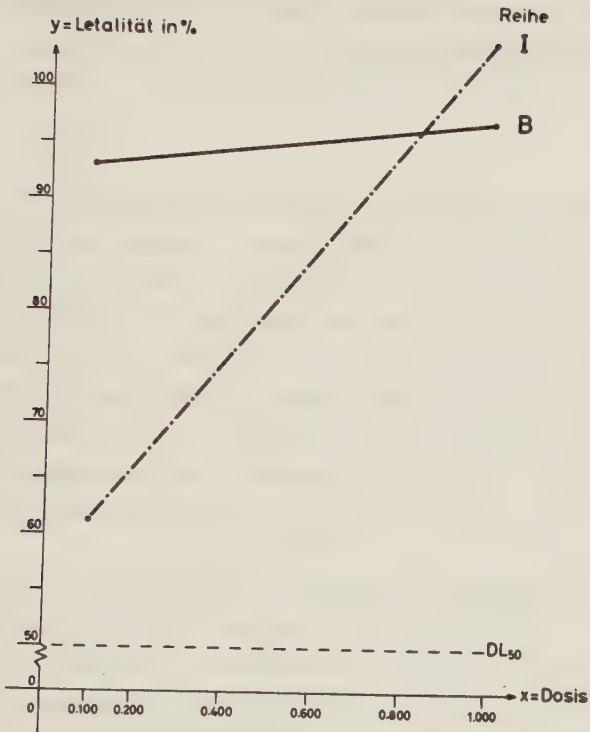


Abbildung 9

Gegenüberstellung der Alkohol- und Mogadonwirkung auf die Letalität in den Reihen B und I

Die Versuchstiere, die nach den Kombinationsversuchen länger als 72 Stunden lebten, zeigten in den ersten Tagen nach dem Versuch mitunter noch ein struppiges Fell. Sie verhielten sich sonst völlig normal und unterschieden sich nicht von Tieren, die als Vergleichstiere nicht mit Alkohol und/oder Mogadon, sondern nur mit dem Leinöl-Wasser-Gemisch belastet worden waren.

D i s k u s s i o n

Voraussetzung für die Prüfung der Kombinationswirkung von Alkohol und Mogadon war die Überprüfung der im Schrifttum angegebenen mittleren tödlichen Dosen von Alkohol und Mogadon. Denn für die bekannt gewordenen Werte sind keine ausreichenden Angaben über die Raumtemperatur, bei der die Versuchstiere jeweils gehalten worden waren, vermerkt.

Für 50 %-igen Alkohol wurde der Wert der mittleren tödlichen Dosis mit 8,8 g/kg Maus ermittelt. Dieser stimmt recht gut mit den bisher bekannten Werten zwischen 8,3 und 8,5 g/kg überein. Der Wert für die mittlere tödliche Dosis von absolutem Alkohol wurde überraschenderweise mit 9,0 g/kg bestimmt, obwohl nach theoretischen Überlegungen ein niedrigerer Wert zu erwarten gewesen wäre. Allerdings kommt der Differenz von + 0,2 g/kg keine wesentliche Bedeutung zu, da solche Schwankungen nach Anwendung der Formel von KÄRBER ohne weiteres vorkommen können.

Während also die Dosenwerte in beiden Fällen annähernd gleich groß sind, zeigt sich die größere Toxizität von absolutem Alkohol beim Vergleich der durchschnittlichen Überlebenszeiten. Diese betrugen 304 Minuten für absoluten und 459 Minuten für 50 %-igen Alkohol. Unter der Belastung mit absolutem Alkohol starben also die Tiere um rund zweieinhalb Stunden eher als unter der Einwirkung von 50 %-igem Alkohol.

Eine der hierfür zu diskutierenden Ursachen dürften die schweren Veränderungen an den Schleimhäuten des Magendarmtraktes sein, denn histologisch ließen sich nach Gaben von absolutem Alkohol zahlreiche Schleimhautblutungen und bereits wenige Stunden nach der Alkoholgabe entzündliche Veränderungen nachweisen.

Bei der noch zu erörternden Kombinationsprüfung wurde trotzdem absoluter Alkohol verabfolgt, da die Volumina der zu applizierenden Dosen entsprechend der anatomischen Verhältnisse bei der Maus möglichst klein gehalten werden mußten. Deshalb wurden zunächst die Mogadon-Dosen und unmittelbar darauf die Alkohol-Dosen verabfolgt. Freilich hätte man beide Dosen in eine Spritze aufziehen und applizieren können, so daß eine Verdünnung des Alkohols bereits in der Spritze stattgefunden hätte. Die Praxis zeigte aber, daß auf diesem Wege ein genaues Abmessen der zweiten, in die Spritze aufzuziehende Dosis nicht gewährleistet war, so daß beide Dosen in je einer Spritze aufgezogen werden mußten.

Es war aber auch bei dieser Applikationsart eine Verdünnung des Alkohols im Magen zu erwarten, wenn absoluter Alkohol auf die bereits im Magen befindliche Mogadon-Dosis folgte. Diese Erwartung fand ihre Bestätigung beim Vergleich der in Abbildung 3 (Zelle 7) dargestellten Werte für die Letalität und Überlebenszeit; denn diese Werte sind mit denjenigen, die bei der Prüfung der mittleren tödlichen Dosis von 50 %-igem Alkohol ermittelt worden waren, praktisch identisch.

Die im Schrifttum beschriebenen Toxizitätsbestimmungen von Mogadon nach oraler Applikation bei der weißen Maus beziehen sich auf den Zeitraum von 72 Stunden. Danach betragen die mittlere tödliche Dosis 1800 mg/kg und ihre Standardabweichung 143 mg/kg. Demgegenüber liegen die eigenen Werte für die 24-Stundengrenze mit 5,5 g/kg und für die 72-Stundengrenze mit 2,75 g/kg sehr hoch.

Ursache hierfür sind sicherlich einmal unterschiedliche Versuchsbedingungen, da Alter, Gewicht und Stamm der Versuchstiere sowie Raumtemperatur und Ernährungsart die Versuchsergebnisse erheblich beeinflussen. Weiterhin dürfte die Applikationsart von großer Wichtigkeit sein. Von anderen Autoren ist Mogadon als Futterzusatz verabreicht worden. Diese Methode ist ungenau, da eine ausreichende

Kontrolle über die tatsächlich aufgenommene Dosis nicht zu errechnen ist. Daher wurde in den eigenen Versuchen genau dosiertes Mogadon in einer Öl-Wasser-Suspension oral mittels Schlundsonde appliziert. Schließlich dürfte auch die Anzahl der Versuchstiere für die Bestimmung der mittleren tödlichen Dosis von entscheidender Bedeutung sein.

Wahrscheinlich wird Mogadon als wasserunlösliche Substanz verzögert resorbiert. Als zusätzliche Resorptionsbehinderung könnte die Öl-Wasser-Suspension in Betracht kommen - auch wenn die Versuchstiere schon zehn bis fünfzehn Minuten nach den Mogadon-Gaben deutliche Reaktionen zeigten -, denn es war nicht möglich, innerhalb von 24 Stunden eine 100 %-ige Letalitätshäufigkeit zu erreichen. Auffallenderweise starb bei der Bestimmung der 72-Stundengrenze der größte Teil der nicht überlebenden Tiere im Zeitraum von 36 bis 48 Stunden. Daraus ist zu folgern, daß Mogadon innerhalb der gewählten Grenze von 24 Stunden nicht voll wirksam geworden war. Dies kann neben der verzögerten Resorption auch auf einer Speicherung im Organismus beruhen. GLAß und MALLACH (1966) weisen am Beispiel des Doridens auf eine mögliche Speicherung im endoplasmatischen Retikulum hin, wie sie von REMMER (1964) beschrieben worden ist. Da über Resorptionsgeschwindigkeit und Metabolismus des Mogadons bislang nichts Sicheres bekannt ist, käme auch dieser Mechanismus in Betracht.

Als Nebenwirkung des Mogadons wurde nach hoher Dosierung eine starke Schleimabsonderung von den Bindehäuten und eine trübe Quellung der Augäpfel beobachtet. Wahrscheinlich spricht der Wischeffekt der Versuchstiere kurz nach Applikation der Substanz für eine Reizung im Bereich der Augen. Die Annahme einer solchen Nebenwirkung erscheint zulässig, denn das nach hohen Dosierungen selbst gering toxischer Substanzen Veränderungen am Auge auftreten, ist schon mehrfach beschrieben worden. So beobachteten SIMSCH (1965) ähnliche Veränderungen nach Gabe von D-Cycloserin und KLEBERGER (1966)

nach Applikation von DMSO. Wünschenswert wäre, wenn - gerade im Hinblick auf die Verkehrstauglichkeit - von ophthalmologischer Seite solchen Nebenwirkungen mehr Beachtung als bisher geschenkt würde.

Wie die Kombinationsversuche zeigen, tritt eine Verstärkung der Mogadonwirkung dann ein, wenn gleichzeitig Alkohol gegeben wird. Sicherlich wird Mogadon in diesen Fällen wirksamer - wie gerade der verstärkte Effekt bei hohen Mogadon- und geringen Alkohol-Dosen zeigt -, weil Mogadon in Alkohol löslich ist und deshalb rascher resorbiert wird. Da aber auch im umgekehrten Falle - bei geringen Mogadon- und hohen Alkohol-Dosen - im Tierversuch eine stark erhöhte Letalität beobachtet wurde, darf angenommen werden, daß bei gleichzeitiger Gabe von Alkohol und Mogadon nicht nur eine Summierung sondern eine wesentlich stärkere (überadditive) Zunahme der Auswirkungen eintritt. Ob eine solche Wechselwirkung in der vorliegenden Kombination besteht, ließe sich durch geeignete Versuchsanordnung mittels varianz-analytischer Prüfungen klären.

Sicherlich können diese im Tierexperiment gewonnenen Erkenntnisse nicht uneingeschränkt auf die zu erwartende Wirkung von Alkohol und Mogadon beim Menschen übertragen werden, zumal man beim Menschen mit einer geringeren Dosierung zu rechnen hat. In Hinsicht auf die Wirkungsweise - d. h. die bedeutende Zunahme der Letalität und damit die Wirkung von Mogadon -, lassen sich wahrscheinlich aber Analogien zwischen der biologischen Reaktion an Tier und Mensch aufzeigen.

Wenn JUTTA DITT (1964) über die bisher durchgeführten Kombinationsversuche an Menschen berichtet, "das Fehlen einer Verstärkung der Alkoholwirkung erscheint bemerkenswert", so muß dabei in Rechnung gestellt werden, daß die Versuchspersonen nur geringe Mengen Alkohol (bis 0,8 ‰) und Mogadon (5 - 10 mg = 1 - 2 Tabletten) erhielten.

MALLACH und RÖSELER (1961) haben den Wert der tödlichen Alkoholdosis des Menschen mit 3,0 - 3,5 g/kg Körpergewicht errechnet. Eine solche aufgenommene Menge Alkohol würde z. B. bei einer 80 kg schweren Person nach der von WIDMARK (1932) angegebenen Formel ⁺⁾ , ohne Rücksicht auf einen Resorptionsverlust, eine Blutalkoholkonzentration von 4,3 - 5,0 ‰ ergeben. Danach entspräche eine Blutalkoholkonzentration von 0,8 ‰ nur rund einem Fünftel bis einem Sechstel der tödlichen Dosis. Nun werden jedoch Werte zwischen 2,0 und 3,0 ‰ recht häufig beobachtet. Nach der Häufigkeitsverteilung anfallender Blutalkoholwerte im hiesigen Gebiet, über die MARIA STRASSER (1966) berichtet hat, entfallen allein auf den Bereich zwischen 2,0 und 3,0 ‰ rund ein Viertel aller Werte. Dieser Konzentrationsbereich entspräche also einem Halb bis einem Drittel der tödlichen Dosis.

Ferner muß man bedenken, daß gerade Schlaftabletten nicht selten nach Genuß größerer Alkoholmengen vor dem Schlafengehen eingenommen werden. Hinsichtlich des Mogadons, das sehr langsam ausgeschieden wird - nach Gaben von 30 mg/kg mit radioaktiv markiertem C¹⁴-Mogadon bei der Ratte bis zu fünf Tagen -, könnten also Kombinations-effekte auftreten, die sich in einer Wirkungsverstärkung äußern.

Wie eigene Untersuchungen über die gemeinsame Wirkung von Alkohol und DMSO zeigten (ETZLER, JOSWIG und MALLACH, 1966), ist es von entscheidender Bedeutung, in welcher Reihenfolge und in welchem

$$+)) \quad \text{BAK} = \frac{A}{p \cdot r}; \quad \text{BAK}_1 = \frac{240}{56} = 4,29; \quad \text{BAK}_2 = \frac{280}{56} = 5,0$$

BAK = Blutalkoholkonzentration

A = aufgenommene Alkoholmenge in g

p = Körpergewicht

r = 0,7 (Widmarksche Konstante)

zeitlichen Abstand die Substanzen ein- oder aufgenommen werden. Der Effekt wird zusätzlich durch die zeitlich variierte Gabe beider Stoffe gesteigert. Dies konnte kürzlich durch eine varianzanalytische Prüfung am Beispiel Alkohol und DMSO bestätigt werden (ETZLER, HOENLE, JOSWIG, KÖHLER und MALLACH, 1966). Es ist zu erwarten, daß bei der gemeinsamen Wirkung von Alkohol und Mogadon ein ähnlicher Effekt auftritt.

Wie wichtig die Kenntnis der kombinierten Wirkung von Alkohol und Arzneimitteln - speziell der Hypnotica - ist, zeigt sich täglich in der Behandlung von Notfällen. So berichteten WAGNER und WAGNER (1958) über die Wirkung von Alkohol und Barbituraten. Sie warnen davor, stärker berauschten Personen Barbiturate zu verabreichen. Dennoch werden immer wieder Unglücksfälle bekannt, bei denen selbst geringe Barbituratmengen bei bestehendem Alkoholrausch den Tod herbeigeführt hatten.

Mogadon ist nun schon längere Zeit im Handel. Es ist zu vermuten, daß es wegen seiner angenehmen Wirkung von einem gewissen Personenkreis den barbiturathaltigen Schlafmitteln vorgezogen wird. Es soll daher aufgrund der Erfahrungen im Tierexperiment davor gewarnt werden, nach excessivem Alkoholgenuß Mogadon einzunehmen, wenn auch tödliche Zwischenfälle infolge vorsätzlicher oder fahrlässiger Aufnahme von Alkohol und Mogadon bislang nicht bekannt geworden sind.

Zusammenfassung

Zu Voruntersuchungen wurden die im Schrifttum angegebenen Werte für die mittleren tödlichen Dosen von Äthylalkohol (Alkohol) und 1,3-Dihydro-7-nitro-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on (Mogadan^R Roche) bei oraler Applikation an der weißen Maus geprüft. Als Versuchstiere dienten Männchen des NMRI-Stammes (Bundesforschungsanstalt für Viruskrankheiten, Tübingen) im Alter von 5 bis 6 Wochen. Es herrschten konstante Versuchsbedingungen - 24°C Raumtemperatur, gleichbleibende Frischluftzufuhr und Lichtverhältnisse sowie gleiche Ernährung (Murilan-Trocken-Misch-Futter und Leitungswasser). Die Applikation erfolgte mittels flexibler Schlundsonden.

Nach Gabe von 50 g %-igem Alkohol wurde die mittlere tödliche Dosis für die 24-Stundengrenze mit 8,8 g/kg und für die 72-Stundengrenze mit 8,5 g/kg ermittelt. Die durchschnittliche Überlebenszeit der gestorbenen Tiere betrug 459, ihre Standardabweichung 307 Minuten - innerhalb von 24 Stunden. Nach Gabe von absolutem Alkohol (E. MERCK, Nr. 972) ließ sich der Wert der mittleren tödlichen Dosis für die 24-Stundengrenze mit 9,0 g/kg und für die 72-Stundengrenze mit 8,4 g/kg ermitteln. Die durchschnittliche Überlebenszeit der gestorbenen Tiere betrug 304, ihre Standardabweichung 162 Minuten - innerhalb von 24 Stunden.

Die Überprüfung der mittleren tödlichen Dosis von Mogadan^R Roche - in einer Suspension aus Leinöl und Wasser zu gleichen Teilen - ergab den Wert von 5,5 g/kg für die 24-Stundengrenze und 2,75 g/kg für die 72-Stundengrenze. Die durchschnittliche Überlebenszeit der gestorbenen Tiere betrug 954, ihre Standardabweichung 220 Minuten - innerhalb von 24 Stunden.

Die gemeinsame Wirkung von Alkohol und Mogadan^R Roche (DL_{50} von Alkohol : 9,0 g/kg, von Mogadan^R Roche : 5,5 g/kg) wurde bei gleichzeitiger Gabe beider Stoffe an der weißen Maus geprüft. Als Bezugsgrößen dienten die Letalität und die durchschnittlichen Überlebenszeit für die 24-Stundengrenze. Dabei ergaben sich beträchtliche Steigerungen der Letalität und Verkürzungen der Überlebenszeiten. Diese Effekte können als eine Wechselwirkung zwischen beiden Stoffen gedeutet werden.

Wenn Alkohol und Mogadan^R Roche gleichzeitig eingenommen werden, muß man auch beim Menschen mit einer Wirkungssteigerung rechnen. Es sollte deshalb davor gewarnt werden, nach dem Genuß größerer Alkoholmengen Mogadan^R Roche einzunehmen oder nach Einnahme von Mogadan^R Roche größere Mengen alkoholhaltiger Getränke zu konsumieren.

Literaturverzeichnis

- AMMON, H. P. T.,
ESTLER, C.-J. und
F. HEIM
Der Einfluß von Aethylalkohol auf den
Kohlenhydrat- und Energiestoffwechsel
des Gehirns weißer Mäuse
Arch. Int. Pharm. 154, 108 - 121, 1965
- BORK, W. F.
Das neuartige Schlafmittel 1,3-Dihydro-
7-nitro-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-
2-on in der Psychiatrie
Arzneimittelforschung 15, 1155 - 1157,
1965
- DIEMATH, H. E.
Bioelektrische Veränderungen in sub-
corticalen Hirngebieten während der
Verabreichung hypnogener Pharmaka
Symposium über die Physiologie,
Pharmakologie und Klinik des Schlafes
Zürich, 18. - 19. Sept. 1964
- DITT, J.
Psychopharmakologische Untersuchun-
gen mit Mogadon
Kongreß der Deutschen Gesellschaft
für Gerichtliche und Soziale Medizin
Zürich, 17. Okt. 1964
- DOKOW, F.
Mogadon, ein neues Schlafmittel
Ars Medici 54, 3, 189 - 194, 1965
- EGERT, H. und
O. JAHN
1,3-Dihydro-7-nitro-5-phenyl-2H-
1,4-benzodiazepin-2-on als neues
Schlafmittel im Rahmen der inneren
Medizin
Arzneimittelforschung 15, 1159 - 1162, 1965

ETZLER, K.,
JOSWIG, E. und
H. J. MALLACH

Weitere Ergebnisse über die gemeinsame
Wirkung von Aethylalkohol und DMSO
im Tierversuch
Arzneimittelforschung 16, 1228 - 1232,
1966

ETZLER, K.,
HOENLE, R.,
JOSWIG, E.,
KÖHLER, C. und
H. J. MALLACH

Prüfung der statistischen Wechselwir-
kung von Aethylalkohol und Dimethyl-
sulfoxyd im Tierversuch
Arzneimittelforschung 16, 1674 - 1680,
1966

FRANKE, K. -H.

Erfahrungen mit einem neuen Einschlaf-
mittler (Mogadan "Roche") in der neu-
rologisch-psychiatrischen Praxis
Med. Welt 1965, 1658 - 1659

FREUDENBERG, K.

Grundriß der medizinischen Statistik
Friedrich-Karl-Schattauer-Verlag
Stuttgart, 1962

GLAß, F.,
GOSSOW, H. und
H. J. MALLACH

Beobachtungen und Untersuchungen über
die gemeinsame Wirkung von Alkohol
und Isonicotinsäurehydrazid
Arzneimittelforschung 14, 1203 - 1208,
1964

GLAß, F. und
H. J. MALLACH

Beobachtungen und Untersuchungen
über die gemeinsame Wirkung von Al-
kohol und α -Phenyl- α -aethylglutarsäure-
imid(Glutethimid)
Arzneimittelforschung 16, 528 - 532,
1966

- HUMMEL, P. und
A. PLETSCHER Neuropharmakologische Betrachtungen
über Schlafinduktion
Praxis (Schweiz) 53, 1366 - 1369, 1964
- KAMMERER, Th.,
SINGER, L.,
MANGOLD, R. und
M. J. LECLERC Die schlafinduzierte Wirkung von Mo-
gadan "Roche" bei psychotischen Kranken
Med. Welt 1966, 450 - 451
- KÄRBER, G. Beitrag zur kollektiven Behandlung
pharmakologischer Reihenversuche
Arch. Exp. Patol. Pharm. 162,
480 - 483, 1931
- KLEBERGER An Ophthalmological Evaluation of
DMSO
Conference on Biological Actions of
Dimethyl Sulfoxide New York 1966
- KUSCHINSKY, G. und
H. LÜLLMANN Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie
Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1966
- LATVEN, A. J. Pharmakol. 65, 89 - 94, 1939
- LOEWE, S. The Problem of Synergism and Anta-
gonism of Combined Drugs
Arzneimittelforschung 3, 285 - 290,
1953
- MALLACH, H. J. und
P. RÖSELER Beobachtungen und Untersuchungen
über die gemeinsame Wirkung von
Alkohol und Kohlenmonoxyd
Arzneimittelforschung 11, 1004 - 1008,
1961

- MALLACH, H. J. Wechselwirkung zwischen Alkohol und Arzneimittel im Tierversuch
Arbeitstagung der Sektion Arzneimittel und Verkehr in der Deutschen Gesellschaft für Verkehrsmedizin e. V.
Vortrag in Bad Oeynhausen, 26.3.1966
- MUNOZ, J. G. und A. LEVITAS Über den durch Medikamente und Placebo hervorgerufenen Schlaf
Arzneimittelforschung 15, 1118 - 1125, 1965
- N. N. Schlafinduktion durch Reizabschirmung Mogadan "Roche"
Sammelreferat A, 1965
Deutsche Hoffmann La Roche AG
- PRIBILLA, O. Zum chemischen Nachweis von 1,3-Dihydro-7-nitro-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on
Arzneimittelforschung 15, 1148 - 1152, 1965
- RANDALL, L. O., SCHALLEK, W., SCHECKEL, C., BAGDON, R. E. und J. RIEDER Zur Pharmakologie von Mogadan, einem Schlafmittel mit neuartigem Wirkungsmechanismus
Schweiz. Med. Wschr. 95, 10, 1965
- REMMER, H. Drug-Induced Formation of Smooth Endoplasmic Reticulum and of Drug Metabolizing Enzymes
Proc. Europ. Soc. Stud. Drug. Toxicity 4, 57 - 76, 1964

- SIMSCH, A. Tierexperimentelle Untersuchungen über die gemeinsame Wirkung von Alkohol und D-Cycloserin
Inaugural-Dissertation, Berlin, 1965
- STRASSER, M. Statistische Untersuchungen über die Alkoholkriminalität im Raum Südwürttemberg-Hohenzollern
Inaugural-Dissertation, Tübingen, 1966
- WAGNER, K. und H. J. WAGNER Nil nocere! Die Gefahren einer medikamentösen Behandlung von alkoholbeeinflussten Unfallverletzten (Mit Barbituraten, Morphinum und Polamidon)
Münchn. Med. Wschr. 49, 1923 - 1925, 1958
- WEIHE, H. Wahl der Versuchstiere in der Pharmakologie
Arzneimittelforschung 15, 1035 - 1042, 1965
- WIDMARK, E. M. P. Die theoretischen Grundlagen und die praktische Verwendbarkeit der gerichtlich-medizinischen Alkoholbestimmung
Urban und Schwarzenberg Berlin/Wien, 1932

WYSS, S. und
A. MÄDER

Mogadon (Ro 4-5360), ein neuartiges
Schlafmittel
Schweiz. Med. Wschr. 95, 10, 1965

ZIPF, H. -F.

Praktische Gesichtspunkte für Kombi-
nationsversuche mit 2 Stoffen
Arzneimittelforschung 3, 398 - 403, 1953

Herrn Privatdozent Dr. H. J. M a l l a c h danke ich für seine wohlwollende Unterstützung bei der Fertigstellung dieser Arbeit.

Mein weiterer Dank gilt dem Direktor des Institutes für gerichtliche Medizin der Universität Tübingen, Herrn Professor Dr. Gg.

S c h m i d t , für die wertvollen Anregungen und den zur Verfügung gestellten Arbeitsplatz.

Schließlich danke ich der Deutschen Hoffmann-La Roche AG für die finanzielle Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Lebenslauf

Am 11. März 1941 wurde ich, Klaus Etzler, als Sohn des Facharztes für innere Krankheiten Dr. Walther Etzler und seiner Frau Johanna, geb. Krause, in Breslau geboren. Meine früheste Kindheit verbrachte ich in Glogau. Seit der Flucht aus Schlesien 1945 wohne ich in Bad Münster am Deister. Dort besuchte ich die Volks- und Mittelschule und ab 1952 die Oberschule in Hameln.

Am 4. März 1961 bestand ich am Schiller-Gymnasium in Hameln die Reifeprüfung. Im Sommersemester 1961 begann ich in Marburg das Medizinstudium. Dort legte ich am 27. 4. 1962 das Vorphysikum und am 21. 2. 1964 das Physikum ab. Die ersten beiden klinischen Semester studierte ich an der Freien Universität in Berlin, die weiteren seit dem Sommersemester 1965 in Tübingen. Hier bestand ich Ende des Sommersemesters 1967 das Medizinische Staatsexamen.

Klaus ETZLER

